

1624  
ADIR 360



\* \* \* \* \*

THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

\* \* \* \* \*

Applicants: G. LAVIELLE, et al  
Serial No.: 09/896,278  
Filed : June 29, 2001  
Title : Diphenylurea compounds

RECEIVED  
SEP 19 2001  
TECH CENTER 1600/2900

#4

\* \* \* \* \*

HON. COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS  
WASHINGTON, D.C. 20231

CLAIM TO PRIORITY AND FILING OF PRIORITY DOCUMENT  
UNDER 37 CFR § 1.55 AND 35 USC § 119

Sir:

Herewith please find a certified copy of french priority application Serial No. 00.08378 filed June 29, 1999, and certified translation thereof into English, the right of priority of which was claimed upon filing of the above-identified application, and which claim is hereby repeated.

Respectfully submitted,  
THE FIRM OF HUESCHEN & SAGE

By: G. PATRICK SAGE  
G. PATRICK SAGE, ATTORNEY

Dated: September 10, 2001.

Customer No. 25,666  
500 Columbia Plaza  
350 East Michigan Ave.  
Kalamazoo, MI 49007  
(616) 382-0030

Enclosures: certified copy of french priority application Serial No. 00.08378,  
certified translation thereof into English, and  
return postal card receipt.

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.8(a)

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first-class mail in an envelope addressed to Commissioner of Patents and Trademarks, Washington, D.C. 20231, on this date.

HUESCHEN AND SAGE

[Signature]  
Dated: September 10, 2001





35305  
**RECEIVED**  
SEP 19 2001  
TECH CENTER 1600/2900

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **06 MARS 2001**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2


Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>REMISE EN DÉPÔT</b> DATE <b>29 JUIN 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0008378</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>29 JUIN 2000</b> PAR L'INPI		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE ADIR ET COMPAGNIE 1 rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE CEDEX FRANCE	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) 35305			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  NOUVEAUX DERIVES DE DIPHENYLUREE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION  ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> <b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b> <b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b> <b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		ADIR ET COMPAGNIE	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . . . .	
Adresse	Rue	1 rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE CEDEX
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE <b>29 JUIN 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0008378</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		35305
<b>6 MANDATAIRE</b>		
Nom		RUIZ
Prénom		Nicolas
Cabinet ou Société		ADIR ET COMPAGNIE
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	1 rue Carle Hébert
	Code postal et ville	92415 COURBEVOIE CEDEX (FRANCE)
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Nicolas RUIZ (Ingénieur Brevets)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE</b> <b>A. PIGNIER</b> 

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg


75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		35305	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0008378	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVEAUX DERIVES DE DIPHENYLUREE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
ADIR ET COMPAGNIE 1 rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE CEDEX FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LAVIELLE	
Prénoms		Gilbert	
Adresse	Rue	1 avenue Lilly	
	Code postal et ville	78170	LA CELLE SAINT CLOUD (FRANCE)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MULLER	
Prénoms		Olivier	
Adresse	Rue	12 Place du Noyer	
	Code postal et ville	95300	ENNERY (FRANCE)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MILLAN	
Prénoms		Mark	
Adresse	Rue	19 rue du Président Wilson	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (FRANCE)
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
Courbevoie, le 29 juin 2000 Nicolas RUIZ (Ingénieur Brevets)			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

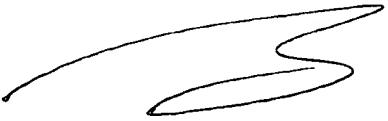
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		35305	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		000 8378	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVEAUX DERIVES DE DIPHENYLUREE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>			
ADIR ET COMPAGNIE 1 rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE CEDEX FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DEKEYNE	
Prénoms		Anne	
Adresse	Rue	103 rue de Paris	
	Code postal et ville	78470	SAINT REMY LES CHEVREUSES (FRANCE)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BROCCO	
Prénoms		Mauricette	
Adresse	Rue	178 rue du Temple	
	Code postal et ville	75003	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)			
Courbevoie, le 29 juin 2000 Nicolas RUIZ (Ingénieur Brevets)			



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de diphénylurée, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'invention concerne également leur utilisation en tant que ligands mixtes  $\alpha_2/5\text{-HT}_{2c}$ .

Des composés présentant une structure de diphénylurée ont été décrits dans la demande  
5 JP 11130750 pour leurs caractères antagonistes sérotoninergiques, et dans la demande WO 9932436 pour leur utilisation comme inhibiteurs de R.A.F. Kinase.

Le cortex frontal joue un rôle essentiel dans les processus qui contrôlent les fonctions altérées dans les désordres psychiatriques. En particulier, il est maintenant admis que la  
10 perturbation de la transmission monoaminergique est fortement impliquée dans l'éthiologie de ces différents troubles. Par exemple dans le cas de la dépression, l'activité monoaminergique est diminuée au niveau des régions corticolimbiques.

Parmi les différentes classes d'auto- et hétérorécepteurs de monoamines impliqués dans les mécanismes de régulation, les récepteurs  $\alpha_2\text{-A.R.}$  (Auto Récepteurs) et  $5\text{-HT}_{2c}$  ont montré une importance capitale. Ces deux sous-types réceptoriels agissent dans le même sens en  
15 inhibant la transmission dopaminergique et adrénergique. D'une part un rétrocontrôle est exercé par les récepteurs  $\alpha_2\text{-A.R.}$ , sur les neurones noradrénergiques (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 270, 958), et d'autre part, les récepteurs  $5\text{-HT}_{2c}$  exercent un contrôle inhibiteur sur la transmission dopaminergique et noradrénergique (Neuropharmacology, 1997, 36, 609).

20 Des composés se liant à l'un ou l'autre de ces sous-types réceptoriels ont montré leur potentiel, par le passé, dans le traitement de plusieurs pathologies.

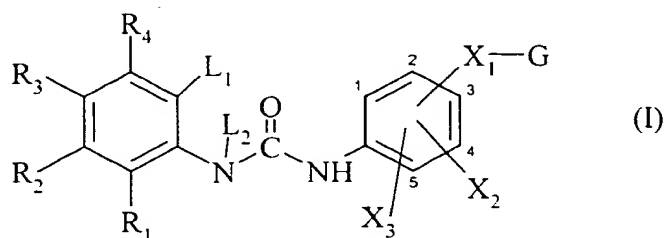
Ainsi le rôle bénéfique de composés antagonistes  $\alpha_2$  a été étudié dans le traitement des troubles cognitifs (J. Pharmacol., 1992, 6, 376), de la maladie de Parkinson (CNS Drugs, 1998, 10, 189), des troubles de la libido et des dysfonctionnements sexuels (J. Pharmacol.,  
25 1997, 11, 72). De la même façon des composés antagonistes des récepteurs  $5\text{HT}_{2c}$  ont montré leur utilité dans le traitement des dysfonctionnements sexuels (réf. J. Pharmacol.,

ibid.) de la maladie de Parkinson (Drug News Perspect., 1999, 12, 477), mais aussi de l'anxiété (Br. J. Pharmacol., 1996, 117, 427) et de la schizophrénie (Neurosci. Lett., 1996, 181, 65).

Des composés possédant un caractère double d'antagonistes  $\alpha_2$ -A.R. et 5-HT<sub>2c</sub> peuvent être d'une grande utilité pour les cliniciens, afin d'obtenir, avec l'administration d'un même composé, une action considérablement renforcée, par un effet de synergie, au niveau de la restauration de la neurotransmission. Ce type de composé présente de plus un avantage considérable par rapport à l'administration de deux produits différents.

Les composés de l'invention présentent une structure originale qui leur confère ce caractère d'antagonistes doubles  $\alpha_2$ /5-HT<sub>2c</sub> et sont donc utiles dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, de la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs, des troubles de la libido et des dysfonctionnements sexuels, des troubles du sommeil, de l'abus de drogue, et des troubles du comportement impulsif.

La présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- ✓ R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) ou carbamoyl, ou bien pris deux à deux, forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont reliés, un cycle phényle ou un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

✓  $L_1$  et  $L_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble un groupement  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

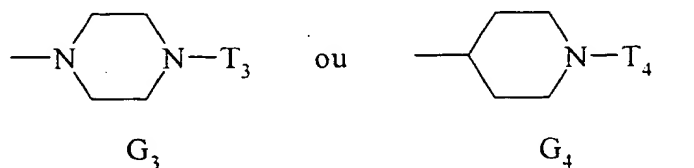
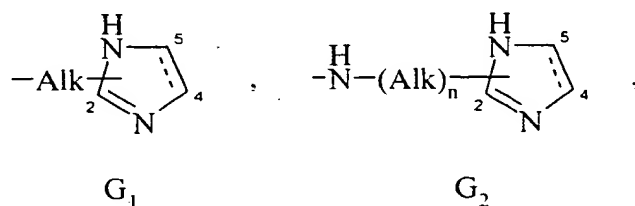
✓  $X_1$ , relié à la position 2 ou 3 du cycle aromatique, représente une liaison et dans ce cas  $X_2$  représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),

ou bien,

$X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un groupement cycloalkyle ( $\text{C}_5-\text{C}_7$ ) avec deux carbones adjacents auxquels ils sont reliés en position 2, 3 ou 4 du cycle aromatique,

✓  $X_3$  représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),

✓  $G$  représente un groupement choisi parmi :



dans lesquels :

✓ les pointillés indiquent la présence optionnelle d'une double liaison,

✓  $\text{Alk}$  représente un groupement alkylène ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) linéaire ou ramifié, étant entendu que lorsque  $G_1$  ou  $G_2$  contiennent un groupement imidazoline, le groupement  $\text{Alk-}$  est relié à la position 2 du cycle,

✓ n vaut 0 ou 1,

✓ T<sub>3</sub> représente un groupement alkyle, aryle substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

5 ✓ T<sub>4</sub> représente un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

étant entendu que :

- 10 – le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy, linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphtyle, ou biphényle,
- 15 – le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique aromatique, ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant de 5 à 11 chaîons, et 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- l'expression "éventuellement substitué" associée aux groupements aryle, arylalkyle, hétéroaryle, et hétéroarylalkyle, signifie que ces groupements sont non substitués ou substitués sur la partie cyclique par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements  
20 alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxycarbonyle, aminocarbonyle (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), carbamoyle, étant entendu que les groupements hétéroaryle et hétéroarylalkyle peuvent en plus être substitués par un groupement oxo,
- 25 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, etc...

- 5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Dans les composés préférés de formule (I),  $R_1$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

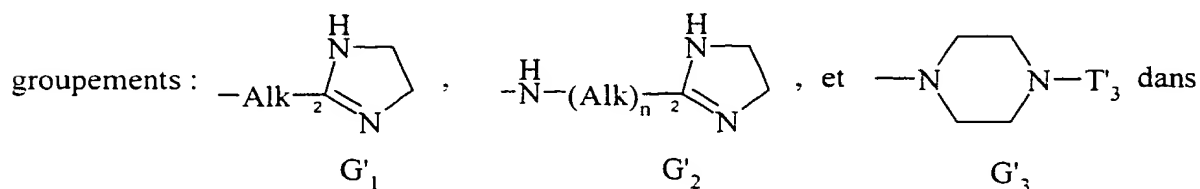
- 10 Dans les composés de formule (I),  $R_2$  et  $R_3$  sont avantageusement choisis parmi un atome d'halogène et un groupement alkyle.

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels  $X_1$  est relié à la position 3 du cycle phényle.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels  $X_1$  représente une liaison et  $X_2$  représente un atome d'halogène, ou un groupement alkyle ou alkoxy.

- 15 Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels  $X_3$  représente un atome d'hydrogène.

Dans les composés préférés de formule (I), G sera avantageusement choisi parmi les



- 20 lequel  $T'_3$  sera plus particulièrement un groupement hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble avec les deux carbones en position 2 et 3 du cycle aromatique auxquels ils sont reliés, un groupement cycloalkyle ( $C_5-C_7$ ), par exemple un groupement cyclopentyle.

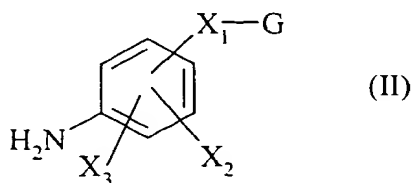
Le groupement aryle préféré de l'invention est le groupement phényle.

5 Parmi les composés préférés de l'invention on peut citer plus particulièrement les :

- ♦ *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényl}urée
- ♦ *N*-[4-Chloro-3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)phényl]-*N'*-(3-chloro-4-méthylphényl)urée

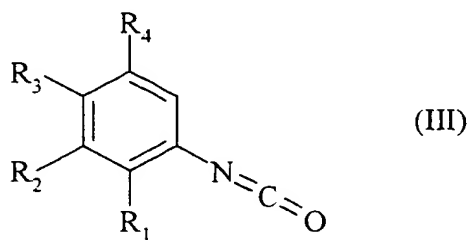
10 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I).

Un procédé de préparation des composés de formule (I) est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine aromatique de formule (II) :



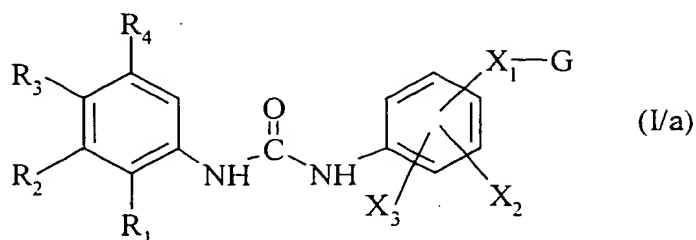
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis dans la formule (I),

15 que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un dérivé de formule (III) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (I/a) :



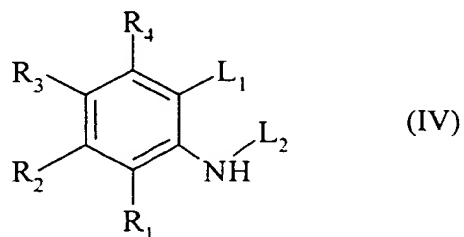
cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis précédemment,

- 5 étant entendu que l'isocyanate de formule (III) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus, par exemple à partir de l'acide carboxylique correspondant, par réaction avec l'azidure de sodium et réarrangement de l'acyle azide obtenu,

composés de formule (I/a),

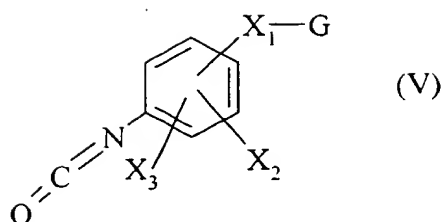
- 10
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
  - dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
  - que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 Un autre procédé de préparation des composés de formule (I) est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (IV) :



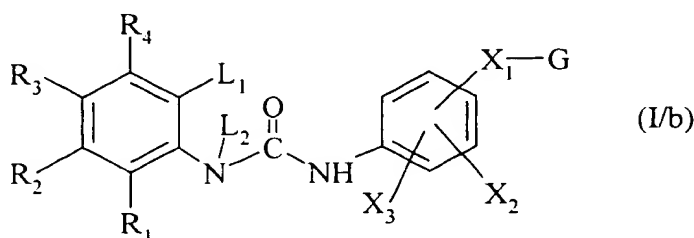
dans laquelle  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule (I),

que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (V) :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (I/b) :



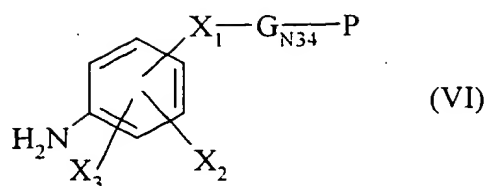
- 5 cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis précédemment,

étant entendu que l'isocyanate de formule (V) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus, notamment à partir de l'acide carboxylique correspondant, par réaction avec l'azidure de sodium et réarrangement de l'acyle azide obtenu,

- 10 composés de formule (I/b),
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
  - dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
  - que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base
- 15 pharmaceutiquement acceptable.

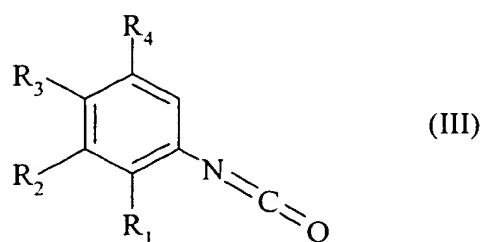
Un autre procédé de préparation des composés de formule (I) est caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (VI) :





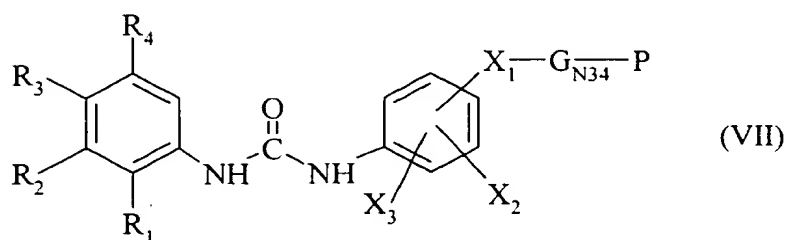
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ , et  $X_3$  sont tels que définis dans la formule (I),  $G_{N34}$  représente un groupement NH, ou un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, et P représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction amine,

5 que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (III) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule (I),

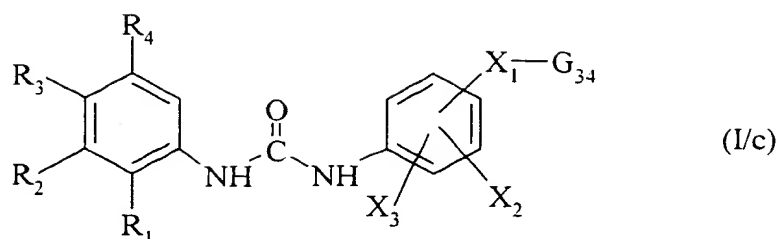
pour conduire au composé de formule (VII) :



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $G_{N34}$  et P sont tels que définis précédemment,

composés de formule (VII),

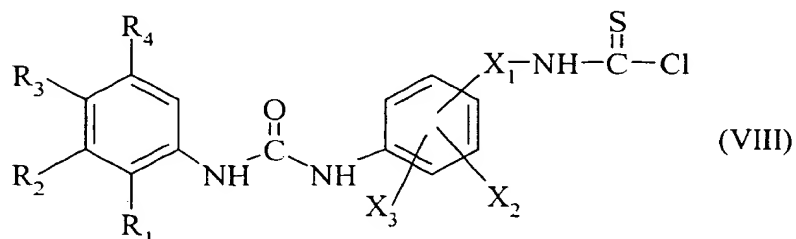
- qui, lorsque  $G_{N34}$  représente un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, après déprotection éventuelle de la fonction amine, est soumis à une réaction de substitution  
15 en milieu basique, de façon à conduire au composé de formule (I/c) :



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  sont tels que définis précédemment et  $G_{34}$  représente un groupement  $G_3$  ou  $G_4$  tel que défini dans la formule (I),

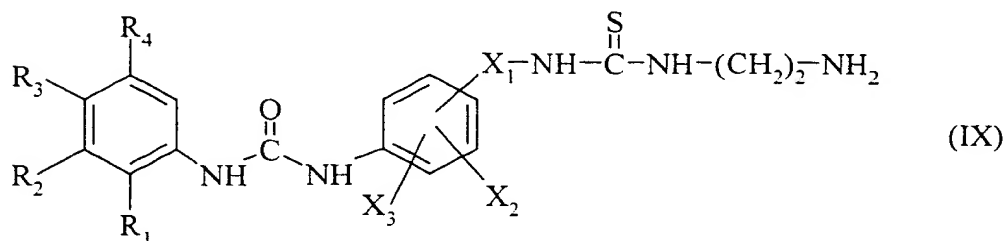
5 ou bien

– qui, lorsque  $G_{N34}$  représente un groupement NH, après déprotection éventuelle, est condensé sur le thiophosgène pour conduire au composé de formule (VIII) :



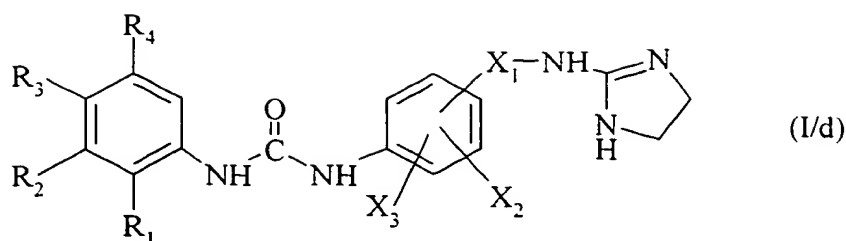
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  sont tels que définis précédemment,

10 qui est soumis à l'action de l'éthylènediamine pour conduire au composé de formule (IX) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (IX) qui subit une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysée par un dérivé du palladium, pour conduire au composé de formule (I/d) :



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/c) et (I/d),

- 5
- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
  - dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
  - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une
- 10 base pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

- 15
- Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, transdermique, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

- 20
- La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,05 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par les techniques spectroscopiques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

**Préparation A :** 3-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-ylméthyl)aniline

Stade 1 : 2-(3-Nitrobenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole, chlorhydrate

Un mélange de 30,7 mmol (5 g) de 3-nitrophénylacétonitrile et de 30 mmol (7,2 g) de paratoluènesulfonate d'éthylènediamine est chauffé à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement à 20°C, le milieu est hydrolysé par 100 ml d'une solution aqueuse de soude 5M puis extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le résidu obtenu est transformé en chlorhydrate par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique pour conduire au produit attendu.

Stade 2 : 3-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-ylméthyl)aniline

Une solution de 22,7 mmol (5,5 g) du produit décrit au stade précédent dans un mélange de 100 ml d'éthanol et 10 ml d'eau, est agitée sous atmosphère d'hydrogène, en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à 10 %. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, le milieu réactionnel est filtré et concentré pour conduire au produit attendu.

**Préparation B :** 3-[1-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]aniline

Stade 1 : 2-(3-Nitrophényl)propanenitrile

Un mélange de 62 mmol (10 g) de 3-nitrophénylacétonitrile, de 1,11 mol (100 g) de diméthylcarbonate et 3,1 mmol (0,43 g) de carbonate de potassium est chauffé à 170°C pendant 6 heures dans un autoclave. Après refroidissement, 200 ml de dichlorométhane

sont ajoutés, et la phase organique est lavée par 100 ml d'eau puis par 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10 pour  
5 conduire au produit attendu.

Stade 2 :     *2-[1-(3-Nitrophényl)éthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 1, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

10     Stade 3 :     *3-[1-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)éthyl]aniline*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Préparation C :     *3-[1-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-méthyléthyl]aniline*

15     Stade 1 :     *2-Méthyl-2-(3-nitrophényl)propanenitrile*

A une solution, agitée vigoureusement, de 123 mmol (20 g) de 3-nitrophénylacétonitrile et de 369 mmol (46,5 g) de sulfate de diméthyle dans 200 ml de diméthylsulfoxyde, sont ajoutés 40 ml de soude à 50 %. Après une heure d'agitation, le milieu réactionnel est dilué  
20 par 2 l d'eau et extrait deux fois par 1 l d'éther éthylique. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées pour conduire au produit attendu.

Stade 2 :     *2-[1-Méthyl-1-(3-nitrophényl)éthyl]-4,5-dihydro-1H-imidazole*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 1, en  
25 utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Stade 3 :     3-[1-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-méthyléthyl]aniline

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

**Préparation D :   4-Méthyl-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)aniline**

5           Stade 1 :   4-(2-Méthylphényl)-1-pipérazinecarbaldéhyde

Sous agitation vigoureuse, 437 mmol (77 g) de 2-méthylphénylpipérazine sont ajoutées à une solution de 415 mmol (61,3 g) de trichloroacétaldéhyde dans 400 ml de dibutyléther. Le milieu réactionnel est porté à 80°C pendant 1 heure, et concentré après refroidissement pour conduire au produit attendu.

10           Stade 2 :   1-Méthyl-4-(2-méthylphényl)pipérazine

Une solution de 437 mmol (90 g) de dérivé décrit au stade précédent dans 400 ml de tétrahydrofurane est ajoutée à une suspension de 568 mmol (21,6 g) de tétrahydroaluminate de lithium dans 300 ml de tétrahydrofurane. La réaction est agitée 12 heures à 50°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé par 52,5 ml  
15 d'eau, puis 48 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 % et enfin par 88,5 ml d'eau. Le précipité formé est filtré sur célite, et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est repris dans 200 ml d'eau et extrait 3 fois par 250 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au produit attendu.

20           Stade 3 :   1-Méthyl-4-(2-méthyl-5-nitrophényl)pipérazine, chlorhydrate

A une solution de 347 mmol (100 g) d'hydrogénosulfate du composé décrit au stade précédent dans 500 ml d'acide sulfurique concentré, sont ajoutées 416 mmol (64 g) de nitrate de potassium en poudre. L'agitation est maintenue pendant 5 heures, et le milieu réactionnel est versé sur 1200 g de glace, puis neutralisé avec du carbonate de potassium

solide et extrait 3 fois par 500 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées et concentrées pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Stade 4 : 4-Méthyl-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)aniline

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

**Préparation E :** 3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]aniline

Stade 1 : 1-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-4-(3-nitrophényl) pipérazine

10

- Une solution de 54,2 mmol (10 g) de 2-chlorométhyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, de 54,2 mmol (9,2 g) de 3-nitrophénylpipérazine et de 6 g d'hydrogénocarbonate de potassium dans 100 ml de méthyl-4-pentanone est chauffée à reflux pendant 72 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est repris dans 200 ml d'eau et extrait par 200 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 99/1/0,1, pour conduire au produit attendu.

15

Stade 2 : 3-[4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]aniline

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

**Préparation F :** N<sup>3</sup>-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-méthyl-1,3-benzènediamine

Stade 1 : Chlorure de l'acide 2-méthyl-5-nitrophénylcarbamoithioïque

2,25 l d'eau sont ajoutés à une solution de 130 mmol (20 g) de 2-méthyl-5-nitroaniline dans 375 ml d'acide chlorhydrique concentré. A une température de 0°C, 162 mmol (19 g) de thiophosgène sont coulées en une seule fois. La réaction est agitée vigoureusement pendant 24 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré, puis repris dans l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au produit attendu.

Stade 2 :     *N-(2-Aminoéthyl)-N'-(2-méthyl-5-nitrophényl)thiourée*

Une solution de 123 mmol (24 g) du composé décrit au stade précédent dans 1000 ml de toluène est chauffée à 60°C. On ajoute rapidement 246 mmol (8,27 ml) d'éthylènediamine, et le milieu est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1M. La phase aqueuse est alcalinisée par la soude concentrée puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 90/10/1, pour conduire au produit attendu.

Stade 3 :     *N-(2-Méthyl-5-nitrophényl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amine*

A une solution de 63 mmol (16,0 g) du composé décrit au stade précédent, est ajoutée, à 50°C, une solution chaude de 38,8 g d'hydroxyde de potassium dans 135 ml d'eau. Sous agitation vigoureuse, à 80°C, une solution chaude de 72,5 mmol (27,2 g) d'acétate de plomb dans 135 ml d'eau est ajoutée. Après 30 minutes, le milieu réactionnel est filtré sur célite et concentré. Le résidu est repris dans 100 ml d'eau, et le pH est ramené à 10. Après extraction au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au composé attendu.

Stade 4 :     *N<sup>3</sup>-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-4-méthyl-1,3-benzènediamine*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.



**Préparation G :** *N*<sup>1</sup>-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-benzènediamine

**Stade 1 :** *N*-(3-Nitrophényl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation F, stade 2, en utilisant comme produit de départ le 3-nitrophénylisothiocyanate.

5           **Stade 2 :** *N*<sup>1</sup>-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1,3-benzènediamine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade 2, en utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

**Préparation H :** 2-Méthoxy-5-(4-méthyl-1-pipérazinyl)benzoyl azide

10           Une solution de 25 mmol (5,3 g) de dichlorophosphate de phényle dans 100 ml de dichlorométhane est ajoutée à une solution de 20 mmol (5 g) d'acide 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)benzoïque (décrit dans J. Med. Chem., 1994, 37, p.2255) et de 50 mmol (3,25 g) d'azoture de sodium dans 4,05 ml de pyridine. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, la phase organique est lavée par 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour conduire au produit attendu.

15           **EXEMPLE 1 :** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N*'-[3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylméthyl)phényl]urée, chlorhydrate

20           Une solution de 4,7 mmol (1 g) du composé décrit dans la préparation A et de 4,7 mmol (0,79 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 50 ml de diméthylformamide est chauffée pendant 2 heures à 100°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu obtenu est repris dans 200 ml de dichlorométhane, et le précipité obtenu est filtré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 90/10/1, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 227-229°C

Microanalyse élémentaire : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	57,00	5,31	14,77	9,35
% Trouvé :	56,56	5,41	14,32	9,59

**EXEMPLE 2 :** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-{3-[1-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)éthyl]phényl}urée, chlorhydrate

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation B.

Point de fusion : 100-102°C

Microanalyse élémentaire : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,02	5,64	14,24	9,01
% Trouvé :	58,07	5,95	13,55	8,91

**EXEMPLE 3 :** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-{3-[1-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-1-méthyléthyl]phényl}urée, chlorhydrate

10

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation C.

Point de fusion : 232-233°C

Microanalyse élémentaire : C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,97	5,94	13,75	8,70
% Trouvé :	58,32	6,11	13,13	9,11

- 15 **EXEMPLE 4 :** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-[4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]urée, chlorhydrate

Un mélange de 13,6 mmol (3 g) de 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine et de 13,6 mmol (2,26 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 100 ml de toluène est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré, et rincé deux fois à l'éther éthylique. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 96/4/0,4, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 206-208°C

Microanalyse élémentaire :  $C_{20}H_{25}ClN_4O_2$ , HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	55,29	6,10	12,90	18,36
% Trouvé :	55,59	6,14	12,70	18,31

**EXEMPLE 5 :** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-[4-méthyl-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]urée, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 4 en remplaçant le 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine par le composé décrit dans la préparation D.

Point de fusion : 229-231°C

Microanalyse élémentaire :  $C_{20}H_{25}ClN_4O$ , HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,68	6,40	13,69	17,32
% Trouvé :	58,16	6,37	13,20	17,16

**EXEMPLE 6 :** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényl}urée, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu en utilisant le procédé décrit dans l'exemple 4 en remplaçant le 4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénylamine par le composé décrit dans la préparation E.

Point de fusion : 180-185°C

Microanalyse élémentaire :  $C_{27}H_{29}ClN_4O_3$ , HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	57,30	5,53	9,90	18,79
% Trouvé :	57,36	5,55	9,63	18,85

**EXEMPLE 7:** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-[3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)-4-méthylphényl]urée, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation F.

Point de fusion : 252-254°C

Microanalyse élémentaire :  $C_{18}H_{20}ClN_5O$ , HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	54,83	5,37	17,76	8,99
% Trouvé :	54,91	5,25	17,78	9,12

**EXEMPLE 8:** *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-[3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)phényl]urée, chlorhydrate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant le produit décrit dans la préparation A par le composé décrit dans la préparation G.

Point de fusion : 180-185°C

Microanalyse élémentaire :  $C_{17}H_{18}ClN_5O$ , HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	53,01	5,10	18,14	10,38
% Trouvé :	53,18	5,02	18,25	10,16

**EXEMPLE 9:** *N*-[4-Chloro-3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)phényl]-*N'*-(3-chloro-4-méthylphényl)urée, chlorhydrate

Stade a : *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-(4-chloro-3-nitrophényl)urée

Une solution de 29,8 mmol (5 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 90 ml de toluène est chauffée à 70°C, et 29,8 mmol (5,15 g) de 4-chloro-3-nitroaniline sont coulées. La solution est portée à reflux pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est refroidi à l'aide de glace, et le précipité formé est filtré puis rincé à l'éther éthylique pour conduire au produit attendu.

Stade b :     *N-(3-Amino-4-chlorophényl)-N'-(3-chloro-4-méthylphényl)urée*

Une solution de 22,2 mmol (7,5 g) du composé décrit au stade précédent dans 80 ml d'un mélange méthanol/tétrahydrofurane est chauffée à 45°C en présence de nickel de Raney. En contrôlant la température, 33,3 mmol (1,61 ml) d'hydrate d'hydrazine sont ajoutées. La température est maintenue à 45°C pendant 30 minutes et 33,3 mmol (1,61 ml) d'hydrate d'hydrazine sont à nouveau ajoutées. Le milieu est agité 30 minutes à reflux. Après refroidissement, le catalyseur est filtré, et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est repris dans l'éther éthylique et lavé, pour conduire au produit attendu.

Stade c :     *Chlorure de l'acide 2-chloro-5-[[3-chloro-4-méthylanilino]carbonyl]amino}phénylcarbamoithioïque*

A une suspension de 3,2 mmol (0,32 g) de carbonate de calcium dans un mélange de 15 ml de dichlorométhane et 2,2 ml d'eau, sont ajoutées 3,2 mmol (0,25 ml) de thiophosgène à 5°C. A cette même température, 3,2 mmol (1 g) du composé décrit au stade précédent en solution dans le dichlorométhane sont ajoutées. Après addition de 4,25 mmol (0,36 g) d'hydrogénocarbonate de sodium, la réaction est agitée 15 minutes à température ambiante. Après filtration sur célite, le filtrat est décanté et la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, le filtrat est concentré. Le résidu obtenu est repris dans l'éther éthylique et lavé pour conduire au produit attendu.

Stade d :     *N-[3-({[(2-Aminoéthyl)amino]carbothioyl}amino)-4-chlorophényl]-N'-(3-chloro-4-méthylphényl)urée*

A une solution de 2,2 mmol (0,78 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 35 ml de toluène, chauffée à 60°C, sont ajoutées rapidement 4,4 mmol (0,27 ml) d'éthylène diamine. Le milieu réactionnel est porté à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N (10 ml). La phase aqueuse est alcalinisée par de la soude concentrée puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 90/10/1, pour conduire au produit attendu.

Stade e : *N-[4-Chloro-3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamino)phényl]-N'-(3-chloro-4-méthylphényl)urée*

A une solution de 1,5 mmol (0,63 g) du composé décrit à l'étape précédente dans 10 ml d'éthanol à 50°C, est ajoutée une solution chaude de 16,5 mmol (1,5 g) d'hydroxyde de potassium dans 5,5 ml d'eau. Sous agitation vigoureuse à 80°C, une solution chaude de 1,72 mmol (1,1 g) d'acétate de plomb dans 5,5 ml d'eau. Après 30 minutes, le milieu est filtré sur célite et le filtrat est concentré. Le résidu est repris dans 5 ml d'eau, le pH est amené à 10, et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 255-257°C

Microanalyse élémentaire : C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	49,23	4,37	16,89	25,65
% Trouvé :	48,82	4,47	16,62	25,44

**EXEMPLE 10 :** *N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-4-méthoxyphényl}urée, chlorhydrate*

Stade a : *tert-Butylate de l'acide 4-(5-[(3-Chloro-4-méthylanilino)carbonyl]amino}-2-méthoxyphényl)-1-pipérazinecarboxylique*

Une solution de 34,4 mmol (10 g) de tert-butylate de l'acide 4-(5-amino-2-méthoxyphényl)pipérazine-1-carboxylique (décrit dans J. Med. Chem., 1999, p.202) et de 37,8 mmol (5,9 g) de 3-chloro-4-méthylphénylisocyanate dans 150 ml de toluène est chauffée 2 heures à reflux. Le milieu réactionnel est concentré, et le résidu est repris dans 200 ml d'acide chlorhydrique 4N, puis chauffé à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le précipité formé est filtré et traité par une solution d'hydroxyde de sodium 2N pour régénérer la base correspondante.

Stade b : *N-(3-Chloro-4-méthylphényl)-N'-{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]-4-méthoxyphényl}urée*

Une solution de 12,3 mmol (5 g) du produit décrit au stade précédent dans un mélange de 100 ml d'acétonitrile et 100 ml de diéthylcétone est chauffée 48 heures à reflux en présence de 12,3 mmol (2,3 g) de 2-chlorométhyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, de 1,3 g d'hydrogénocarbonate de potassium et de 100 mg d'iodure de potassium. Après refroidissement, le milieu est concentré et le résidu obtenu est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée, concentrée, et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 97/3/0,3, pour conduire au produit attendu. Le chlorhydrate correspondant est obtenu par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 193-197°C

Microanalyse élémentaire : C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, HCl

	C	H	N	Cl
% Calculé :	58,23	5,88	9,58	7,29
% Trouvé :	58,95	5,72	9,82	8,08

**EXEMPLE 11 :** 6-Chloro-5-fluoro-N-[4-méthoxy-3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phényl]-1-indolinecarboxamide

Une solution de 10,9 mmol (3 g) du composé décrit dans la préparation H dans 100 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à 20°C, une solution de 10,9 mmol (1,9 g) de 6-chloro-5-fluoroindoline dans 200 ml de dichlorométhane est ajoutée, et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque, 95/5/0,5 pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 177-180°C

Microanalyse élémentaire :  $C_{21}H_{24}ClFN_4O_2$

	C	H	N	Cl
% Calculé :	60,21	5,77	13,37	8,46
% Trouvé :	59,15	6,05	12,82	8,85



## ETUDE PHARMACOLOGIQUE

### **EXEMPLE A :** Test des érections péniennes chez le rat

Le test permet d'évaluer la capacité d'agents pharmacologiques à inhiber les érections péniennes provoquées par l'administration d'un agoniste sélectif 5-HT<sub>2c</sub>, le RO 60-0175.

- 5 Des rats mâles de souche Wistar pesant 120-140 g le jour de l'expérience, sont placés individuellement dans des boîtes d'observation en plexiglass, juste après avoir reçu le composé à tester ou le véhicule. Trente minutes plus tard, les animaux reçoivent le RO 60-0175 (1,25 mg/kg, sous-cutané) et le nombre d'érections effectuées lors des 30 minutes suivantes est comptabilisé.

- 10 Résultats : Il apparaît que les composés de l'invention sont capables d'inhiber les érections péniennes provoquées par l'administration de l'agoniste sélectif 5-HT<sub>2c</sub>. Ils possèdent donc un caractère antagoniste au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2c</sub>. A titre d'exemple le composé de l'exemple 6 possède une concentration inhibitrice 50 (IC<sub>50</sub>) de 0,7 mg/kg.

### **EXEMPLE B :** Test d'agressivité induite par isolement chez la souris

- 15 Les animaux utilisés sont des souris mâles CD-1. Dès leur arrivée, les souris sont isolées en cages individuelles avec nourriture et boisson à volonté. Après une période d'un mois d'isolement, des couples de souris stables en agressivité sont sélectionnés en observant, lorsqu'elles sont mises en présence, la latence, le nombre et la durée des attaques.

- 20 Le test a lieu une fois par semaine. Le jour du test chaque souris du couple (résidente et intruse) reçoit une injection sous-cutanée du véhicule (animaux contrôles) ou de produit à tester (animaux traités) à un volume de 10 ml/kg. Après 30 minutes, la souris intruse est introduite dans la cage de la souris résidente. La latence de la première attaque, le nombre et la durée des attaques sont alors mesurées pendant une période de trois minutes.

Un produit est considéré comme spécifiquement antiagressif lorsqu'il diminue le nombre et la durée des attaques à des doses non sédatives.

Résultats : Il apparaît que les composés de l'invention diminuent de façon significative le nombre et la durée des attaques. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 6 possède une dose inhibitrice 50 (ID<sub>50</sub>) de 2,5 mg/kg (administration sous cutanée).

#### **EXEMPLE C : Test d'enfouissement des billes chez la souris**

Le test permet d'évaluer la capacité d'agents pharmacologiques à inhiber le comportement spontané d'enfouissement de billes chez la souris, cette inhibition étant prédictive d'actions antidépressive et/ou anti-impulsive.

Des souris mâles de souche NMRI pesant 20 à 25 g le jour de l'expérience, sont placées individuellement dans des boîtes en macrolon contenant 5 cm de sciure et recouvertes par une plaque en plexiglass perforée. Vingt-quatre billes en verre "œil de chat" sont réparties régulièrement sur la sciure à la périphérie de la boîte. Au terme de 30 minutes d'exploration libre, les animaux sont retirés de la boîte et le nombre de billes enfouies est comptabilisé.

Résultats : Il apparaît que les composés de l'invention inhibent le comportement spontané d'enfouissement de billes chez la souris. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 6 possède une dose efficace 50 (ED<sub>50</sub>) de 0,4 mg/kg.

#### **EXEMPLE D : Détermination de l'affinité pour les récepteurs $\alpha_2$ adrénergiques chez le rat**

L'affinité a été déterminée par des expériences de compétition avec le [<sup>3</sup>H]-RX 821,002. Les membranes sont préparées à partir de cortex cérébral de rat et incubées en triple avec 0.4 nM de [<sup>3</sup>H]-RX 821,002 et le composé à tester dans un volume final de 1,0 ml, pendant 60 minutes à 22°C. Le tampon d'incubation contient 50 nM de TRIS-HCl (pH 7,5), 1 mM

de EDTA et 100  $\mu$ M de GppNHp. La fixation non spécifique est déterminée avec 10  $\mu$ M de phentolamine.

5 Analyse de données : A la fin de l'incubation, le milieu d'incubation est filtré au travers de filtres WHATMAN GF/B imprégnés avec 0,1 % de polyéthylénimine et lavé trois fois avec 5 ml de tampon refroidi. La radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par comptage du liquide de scintillation. Les isothermes de binding sont analysées par régression non-linéaire.

10 Résultats : Les composés de l'invention montrent une activité antagoniste spécifique des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques avec, par exemple pour le composé de l'Exemple 6 un pKi de 6,7.

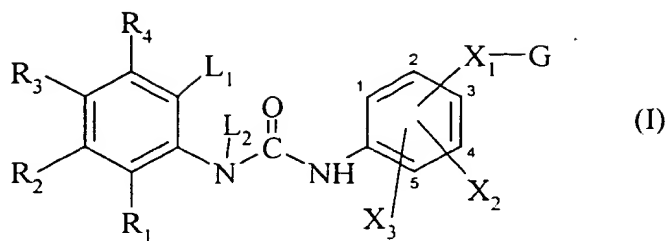
#### **EXEMPLE E : Composition Pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 6 .....	10 g
Hydroxypropylcellulose .....	2 g
15 Amidon de blé .....	10 g
Lactose .....	100 g
Stéarate de magnésium .....	3 g
Talc .....	3 g

## REVENDICATIONS

### 1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

✓  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène, un  
5 groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) ou carbamoyl,  
ou bien pris deux à deux, forment ensemble avec les atomes de carbone auxquels ils sont reliés, un cycle phényle ou un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons contenant  
10 de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,

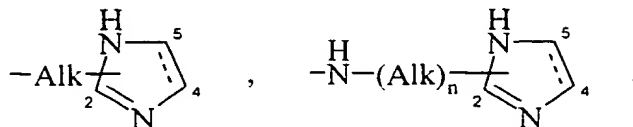
✓  $L_1$  et  $L_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble un groupement  $-CH_2-CH_2-$ ,

✓  $X_1$ , relié à la position 2 ou 3 du cycle aromatique, représente une liaison et dans ce cas  $X_2$  représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy,  
15 hydroxy, nitro, cyano ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),  
ou bien,

$X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un groupement cycloalkyle ( $C_5-C_7$ ) avec deux carbones adjacents auxquels ils sont reliés en position 2, 3 ou 4 du cycle aromatique,

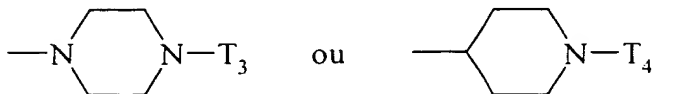
✓  $X_3$  représente un atome d'hydrogène, d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy, hydroxy, nitro, cyano, ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle),

✓ G représente un groupement choisi parmi :



$G_1$

$G_2$



$G_3$

$G_4$

dans lesquels :

✓ les pointillés indiquent la présence optionnelle d'une double liaison,

✓ Alk représente un groupement alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, étant entendu que lorsque  $G_1$  ou  $G_2$  contiennent un groupement imidazoline, le groupement Alk- est relié à la position 2 du cycle,

✓ n vaut 0 ou 1,

✓  $\text{T}_3$  représente un groupement alkyle, aryle substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

✓  $\text{T}_4$  représente un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne un groupement linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle-oxy, linéaire ou ramifié contenant de 1 à 5 6 atomes de carbone,
- le terme aryle désigne un groupement phényle, naphtyle, ou biphényle,
- le terme hétéroaryle désigne un groupement monocyclique aromatique, ou bicyclique dans lequel au moins un des cycles est aromatique, contenant de 5 à 11 chaînons, et 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- 10 - l'expression "éventuellement substitué" associée aux groupements aryle, arylalkyle, hétéroaryle, et hétéroarylalkyle, signifie que ces groupements sont non substitués ou substitués sur la partie cyclique par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle, alkoxy, hydroxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), nitro, carboxy, alkoxycarbonyle, aminocarbonyle  
15 (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), carbamoyle, étant entendu que les groupements hétéroaryle et hétéroarylalkyle peuvent en plus être substitués par un groupement oxo,

leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 20 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $L_1$  et  $L_2$  représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $L_1$  et  $L_2$  forment ensemble un groupement  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que  
25 leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_1$  et  $R_4$  représentent chacun un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

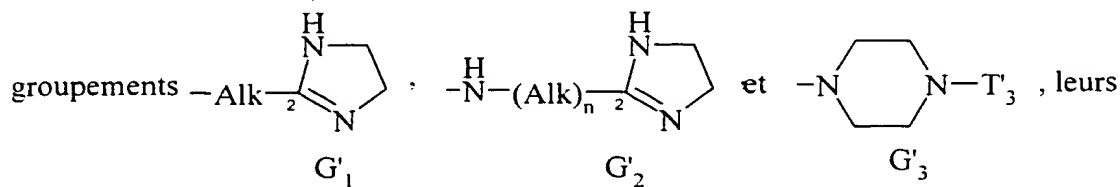
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R_2$  et  $R_3$  sont choisis parmi un atome d'halogène et un groupement alkyle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $X_1$  est relié à la position 3 du cycle phényle, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $X_1$  représente une liaison et  $X_2$  représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle ou alkoxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $X_3$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels G est choisi parmi les



énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

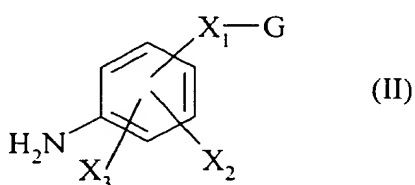
10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble avec les deux carbones en position 2 et 3 du cycle aromatique auxquels ils

sont reliés, un groupement cycloalkyle ( $C_5-C_7$ ), leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composé de formule (I) qui est le *N*-(3-Chloro-4-méthylphényl)-*N'*-{3-[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylméthyl)-1-pipérazinyl]phényl}urée.

5 12. Composé de formule (I) qui est le *N*-[4-Chloro-3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamino)phényl]-*N'*-(3-chloro-4-méthylphényl)urée.

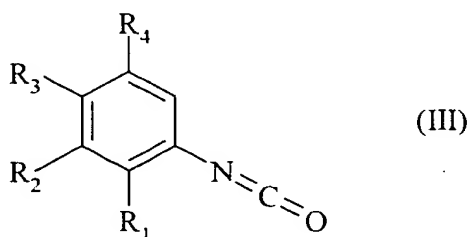
13. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine aromatique de formule (II) :



10

dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis dans la formule (I),

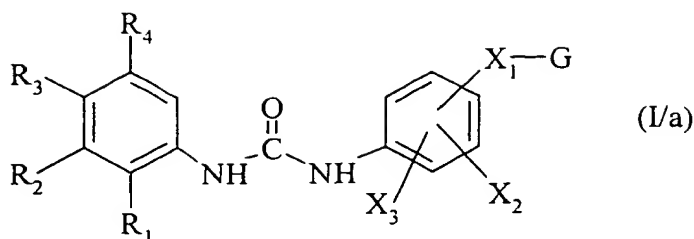
que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un dérivé de formule (III) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule (I),

15 pour conduire au composé de formule (I/a) :





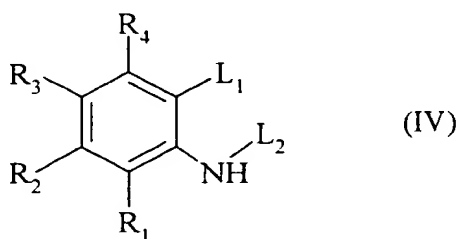
cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis précédemment,

étant entendu que l'isocyanate de formule (III) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus,

composés de formule (I/a),

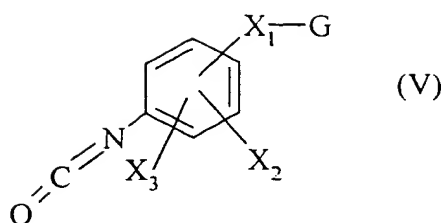
- qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (IV) :



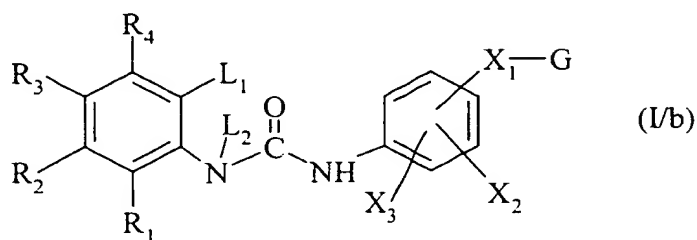
dans laquelle  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule (I),

que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (V) :



dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (I/b) :



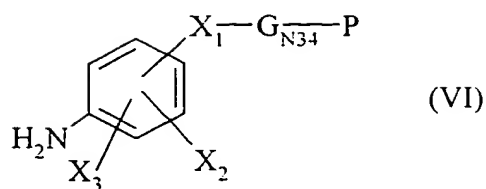
- 5      cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $G$  sont tels que définis précédemment,

étant entendu que l'isocyanate de formule (V) est soit commercial, soit préparé selon des modes opératoires connus,

composés de formule (I/b),

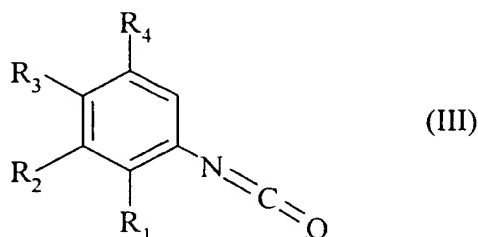
- 10      - qui peut être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,  
 - dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,  
 - que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 15      **15.** Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ une amine de formule (VI) :



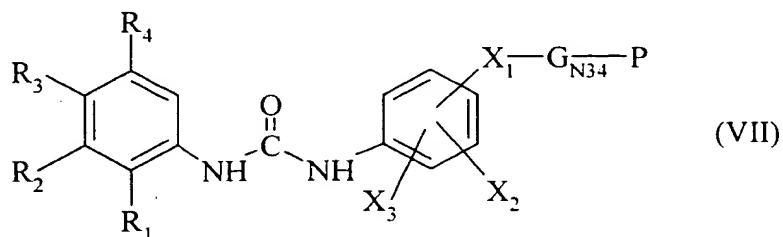
dans laquelle  $X_1$ ,  $X_2$ , et  $X_3$  sont tels que définis dans la formule (I),  $G_{N34}$  représente un groupement NH, ou un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, et P représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de la fonction amine,

5 que l'on condense par chauffage en milieu basique sur un composé de formule (III) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :

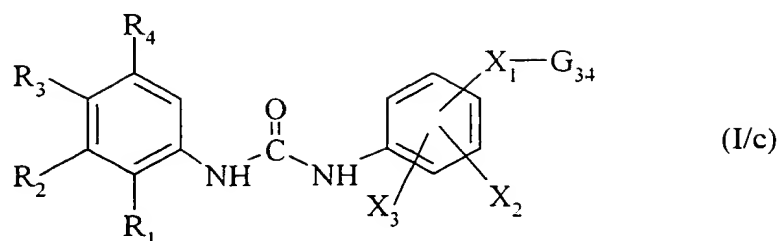


10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $G_{N34}$  et P sont tels que définis précédemment,

composés de formule (VII),

— qui, lorsque  $G_{N34}$  représente un groupement 1-pipérazinyle ou 4-pipéridinyle, après déprotection éventuelle de la fonction amine, est soumis à une réaction de substitution en milieu basique, de façon à conduire au composé de formule (I/c) :

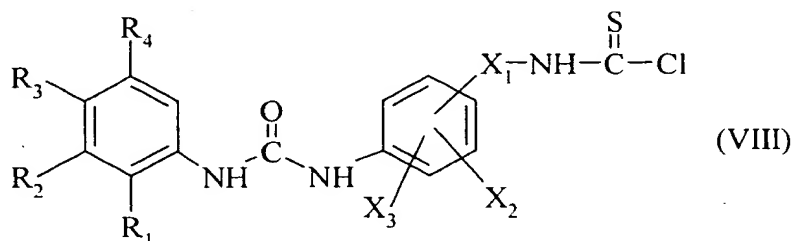
15



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  sont tels que définis précédemment et  $G_{34}$  représente un groupement  $G_3$  ou  $G_4$  tel que défini dans la formule (I),

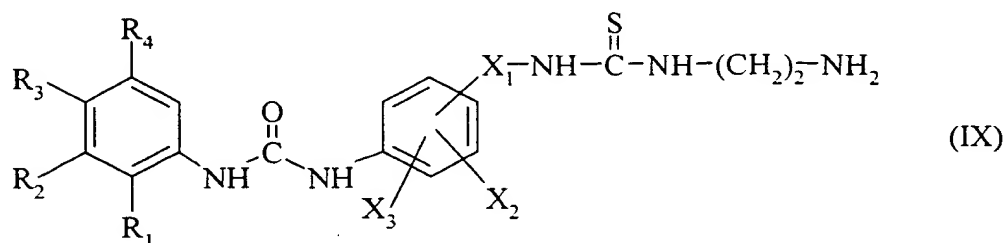
5 ou bien

– qui, lorsque  $G_{N34}$  représente un groupement NH, après déprotection éventuelle, est condensé sur le thiophosgène pour conduire au composé de formule (VIII) :



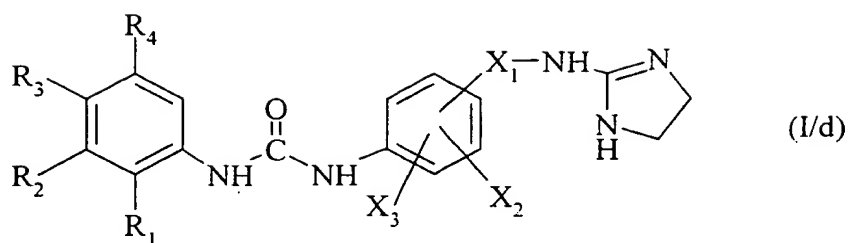
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  sont tels que définis précédemment,

10 qui est soumis à l'action de l'éthylènediamine pour conduire au composé de formule (IX) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  sont tels que définis précédemment,

composé de formule (IX) qui subit une réaction de cyclisation intramoléculaire catalysée par un dérivé du palladium, pour conduire au composé de formule (I/d) :



cas particulier des composés de formule (I) pour lequel  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  et  $X_3$  sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/c) et (I/d),

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les isomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

17. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 utiles dans la préparation de médicaments utiles comme antagonistes double  $\alpha_2/5$ -HT<sub>2c</sub>, dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, de la maladie de Parkinson, des troubles cognitifs, des troubles de la libido, et des dysfonctionnements sexuels, des troubles du sommeil, de l'abus de drogue, et des troubles du comportement impulsif.

